

570,738

(2) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

12 OCT 2004

(43) 国際公開日
2003 年 10 月 16 日 (16.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/084485 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 7/00, 7/04, 7/06, 7/48, 31/7072, 31/7076, A61P 17/02, 43/00
(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04247
(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 3 日 (03.04.2003)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願2002-106300 2002 年 4 月 9 日 (09.04.2002) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 河村 光章 (KAWA-MURA, Mitsuaki) [JP/JP]; 〒607-8412 京都府京都市山科区御陵四丁野町 3 1-2 クレイドル 407 Kyoto (JP). 篠原 茂生 (SHINOHARA, Shigeo) [JP/JP]; 〒606-8275 京都府京都市左京区北白川上別当町 2 1-4 Kyoto (JP).
(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, ID, IN, JP, KR, PH, US.
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
添付公開書類:
— 国際調査報告書
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITION FOR CELL PROLIFERATION

(54) 発明の名称: 細胞増殖用組成物

(57) Abstract: It is intended to provide a method of effectively exerting the cell proliferation promoting effect of a purine nucleic acid-related substance. Namely, a composition for cell proliferation characterized by containing a purine nucleic acid-related substance and a pyrimidine nucleic acid-related substance; a method of potentiating the cell proliferation promoting effect of a purine nucleic acid-related substance characterized by using a combination of the purine nucleic acid-related substance with a pyrimidine nucleic acid-related substance; and a method of promoting cell proliferation characterized by using a combination of a purine nucleic acid-related substance with a pyrimidine nucleic acid-related substance and applying the same to the skin or mucosa.

(57) 要約: 本発明は、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用を効果的に発揮させるための方法を提供することを目的とするものである。本発明は、プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を含有することを特徴とする細胞増殖用組成物である。また、本発明は、プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用することを特徴とするプリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用の増強方法である。更に、本発明は、プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用して、皮膚または粘膜に適用することを特徴とする、細胞増殖の促進方法である。

WO 03/084485 A1

明 細 書

細胞増殖用組成物

5

技術分野

本発明は、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖作用を効果的に発揮できる細胞増殖用組成物に関する。また本発明は、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖作用を増強する方法に関する。更に本発明は、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖作用を効果的に発揮させることにより、細胞増殖を促進する方法である。

10

背景技術

従来より、アデノシン、アデノシンリン酸及びその塩等のプリン系核酸関連物質は、皮膚に塗布されることにより角層中の遊離アミノ酸量を増大させて保湿効果を発揮し、それとともに皮膚のターンオーバーを誘導して皮膚の乾燥や老化を防止し、また荒れ肌を改善する作用を有することが知られている。かかる効果を目的として、化粧品、医薬部外品または医薬品などの外用剤へのこれらのプリン系核酸関連物質の応用が検討されている。これらのプリン系核酸関連物質には細胞増殖を促進する作用があることが知られており（Life Sciences, Vol.64, No.18, pp.1661-1674, 1999）、かかる細胞増殖促進作用が上記の各種作用に関わっているものと推測される。

15

20

しかしながら、これらのプリン系核酸関連物質は、親水性が高いため、経皮吸収されにくいという欠点がある。

25

このため、従来よりこれらのプリン系核酸関連物質を皮膚等に適用した場合に、当該プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用をより効果的に発揮させるための方法が求められていた。

発明の開示

本発明は、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用を効果的に発揮さ

せるための方法を提供することを目的とするものである。具体的には、本発明はプリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用を増強し、当該作用が効果的に得られる組成物を提供することを目的とする。また本発明は、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用を増強する方法を提供することを目的とする。更に本発明は、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖作用を効果的に発揮させて、細胞増殖を促進する方法を提供することを目的とする。

本発明者らは、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用を増強する方法の開発を目指して日夜研究を進めていたところ、当該プリン系核酸関連物質にピリミジン系核酸関連物質を併用することによって、上記目的が達成できることを見いだした。本発明はかかる知見に基づいて、更に検討を重ねて完成したものである。

すなわち本発明は、下記に掲げる細胞増殖用組成物である：

項 1. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を含有することを特徴とする細胞増殖用組成物。

項 2. プリン系核酸関連物質がアデニン系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種である項 1 に記載の細胞増殖用組成物。

項 3. プリン系核酸関連物質がアデノシンーリン酸またはその塩であり、ピリミジン系核酸関連物質がウリジンーリン酸またはその塩である項 1 又は 2 に記載の細胞増殖用組成物。

項 4. プリン系核酸関連物質を総量で少なくとも 0.01 重量%の割合で含有する項 1 乃至 3 のいずれかに記載の細胞増殖用組成物。

項 5. プリン系核酸関連物質を総量で 0.01～10 重量%の割合で含有する項 1 乃至 3 のいずれかに記載の細胞増殖用組成物。

項 6. 組成物中のプリン系核酸関連物質 1 重量部に対してピリミジン系核酸関連物質を総量で 0.01～100 重量部の割合で含有する項 1 乃至 5 のいずれかに記載の細胞増殖用組成物。

項 7. 皮膚または粘膜に使用される外用組成物である、項 1 乃至 6 のいずれか

に記載の細胞増殖用組成物。

項 8. 化粧品、外用医薬部外品、または外用医薬品である、項 1 乃至 7 のいずれかに記載の細胞増殖用組成物。

5 項 9. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、抗フケ、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるものである、請求項 1 乃至 8 のいずれかに記載の細胞増殖用組成物。

項 10. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるものである、項 1 乃至 8 のいずれかに記載の細胞増殖用組成物。

10 項 11. 抗シワの用途に使用されるものである、項 1 乃至 8 のいずれかに記載の細胞増殖用組成物。

また、本発明は、下記に掲げる細胞増殖促進作用の増強方法である：

項 12. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用することを特徴とするプリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用の増強方法。

15 項 13. プリン系核酸関連物質がアデニン系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種である項 12 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

20 項 14. プリン系核酸関連物質が、アデニン、アデノシン、アデノシンのリン酸エステル、ヒポキサンチン、イノシン、イノシン酸、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル、ウリジン、ウリジンのリン酸エステル、デオキシウリジン、デオキシウリジンのリン酸エステル、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種である項 12 又は 13 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

25 項 15. プリン系核酸関連物質がアデノシンーリン酸またはその塩であり、ピリミジン系核酸関連物質がウリジンーリン酸またはその塩である項 12 乃至 14 のいずれかに記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

項 16. プリン系核酸関連物質 1 重量部に対してピリミジン系核酸関連物質を総量で 0.01～100 重量部の割合で併用する項 12 乃至 15 のいずれかに記

載の細胞増殖促進作用の増強方法。

項 1 7. プリン系核酸関連物質を含有する組成物にピリミジン系核酸関連物質を配合することを特徴とする項 1 2 乃至 1 6 のいずれかに記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

5 項 1 8. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で少なくとも 0. 0 1 重量%の割合で含有するものである項 1 7 記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

項 1 9. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で 0. 0 1 ~ 1 0 重量%の割合で含有するものである請求項 1 7 又は 1 8 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

10 項 2 0. 組成物が皮膚または粘膜に適用される外用組成物である項 1 7 乃至 1 9 のいずれかに記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

項 2 1. 組成物が化粧品、外用医薬部外品又は外用医薬品である項 1 7 乃至 2 0 のいずれかに記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

15 項 2 2. 組成物が抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、抗フケ、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるものである項 1 7 乃至 2 1 のいずれかに記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

20 項 2 3. 組成物が抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるものである項 1 7 乃至 2 1 のいずれかに記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

項 2 4. 組成物が抗シワの用途に使用されるものである項 1 7 乃至 2 1 のいずれかに記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

更に本発明は、下記に掲げる細胞増殖の促進方法である：

25 項 2 5. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用して、皮膚または粘膜に適用することを特徴とする、細胞増殖の促進方法。

項 2 6. プリン系核酸関連物質がアデニン系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種である、項 2 5 に記載の細胞増殖の促進方法。

- 項 2 7. プリン系核酸関連物質が、アデニン、アデノシン、アデノシンのリン酸エステル、ヒポキサンチン、イノシン、イノシン酸、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル、ウリジン、ウリジンのリン酸エステル、デオキシウリジン、デオキシウリジンのリン酸エステル、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種である、項 2 5 又は 2 6 に記載の細胞増殖の促進方法。
- 項 2 8. プリン系核酸関連物質がアデノシンーリン酸またはその塩であり、ピリミジン系核酸関連物質がウリジンーリン酸またはその塩である、項 2 5 乃至 2 7 のいずれかに記載の細胞増殖の促進方法。
- 10 項 2 9. プリン系核酸関連物質 1 重量部に対してピリミジン系核酸関連物質を総量で 0.01 ~ 100 重量部の割合で併用する、項 2 5 乃至 2 8 のいずれかに記載の細胞増殖の促進方法。
- 項 3 0. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を含有する組成物を皮膚または粘膜に適用する、項 2 5 乃至 2 9 に記載の細胞増殖の促進方法。
- 15 項 3 1. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で少なくとも 0.01 重量%の割合で含有するものである、項 3 0 に記載の細胞増殖の促進方法。
- 項 3 2. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で 0.01 ~ 10 重量%の割合で含有するものである、項 3 0 又は 3 1 に記載の細胞増殖の促進方法。
- 項 3 3. 組成物が皮膚または粘膜に適用される外用組成物である、項 3 0 乃至 20 3 2 のいずれかに記載の細胞増殖の促進方法。
- 項 3 4. 組成物が化粧料、外用医薬部外品または外用医薬品である、項 3 0 乃至 3 3 のいずれかに記載の細胞増殖の促進方法。
- 項 3 5. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、抗フケ、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途で適用される、項 2 5 乃至 3 4 のいずれかに記載の細胞増殖の促進方法。
- 25 項 3 6. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途で適用される、項 2 5 乃至 3 4 のいずれかに記載の細胞増殖の促進方法。
- 項 3 7. 抗シワの用途で適用される、項 2 5 乃至 3 4 のいずれかに記載の細胞

増殖の促進方法。

更に本発明は、下記態様の使用である。

項 3 8. プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、細胞増殖用組成物の製造のための使用。

5 項 3 9. ピリミジン系核酸関連物質の、プリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用を増強するための使用。

項 4 0. プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、細胞増殖を促進するための使用。

10 項 4 1. プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、抗シワ作用を発揮させるための使用。

図面の簡単な説明

図 1 は、実験例 1 の実験において、アデノシンーリン酸二ナトリウムのヒトケラチノサイトに対する細胞増殖促成作用が、ウリジンーリン酸二ナトリウムの併用によって増強されることを示す図である。横軸は、アデノシンーリン酸二ナトリウムと併用するウリジンーリン酸二ナトリウムの濃度 (w/v %) であり、縦軸は、それぞれのアデノシンーリン酸二ナトリウム配合系においてウリジンーリン酸二ナトリウムを添加しない試験サンプルで得られた細胞数を 1 とし、各試験サンプルで得られる細胞数をそれに対する相対比 (ratio of cont.) として示すものである。

発明を実施するための形態

(1) 細胞増殖用組成物

本発明の細胞増殖用組成物は、プリン系核酸関連物質に加えてピリミジン系核酸関連物質を含有することを特徴とするものである。

ここでプリン系核酸関連物質としては、皮膚や粘膜に適用されて生理機能を発揮するものであって、化粧料や外用の医薬品又は医薬部外品中に配合できるものを広く挙げることができる。好ましくは水溶性若しくは親水性のものである。プリン系核酸関連物質としては、一般にアデニン、アデノシン、アデノシンのリン

酸エステル〔例えばアデノシン2'-リン酸、アデノシン3'-リン酸、アデノシン5'-リン酸、アデノシン5'-二リン酸、アデノシン5'-三リン酸、アデノシン環状リン酸、アデニロコハク酸、ニコチンアミドアデニンモノジヌクレオチド(NMN)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ
5 ニンジヌクレオチドリリン酸(NADP)、フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)等〕、これらアデニン、アデノシンまたはアデノシンのリン酸エステルの代謝産物〔例えばヒポキサンチン、イノシン、イノシン酸等〕、及びこれらの塩などのアデニン系核酸関連物質；グアニン、グアノシン、グアノシンのリン酸エステル〔グアノシン3'-リン酸、グアノシン5'-リン酸、グアノシン5'-二リン酸、
10 グアノシン5'-三リン酸等〕、これらグアニン、グアノシンまたはグアノシンのリン酸エステルの代謝産物〔例えば、キサンチル酸、キサンチン等〕、及びこれらの塩などのグアニン系核酸関連物質を挙げることができる。

中でも本発明において用いられるプリン系核酸関連物質としては、上記に掲げるアデニン系核酸関連物質を好適に例示することができる。好ましくは、アデノシ
15 シンのリン酸エステル、その代謝物およびこれらの塩であり、より好ましくはアデノシンのリン酸エステル及びその塩である。ここでアデノシンのリン酸エステルとして、好適にはアデノシン1リン酸、特にアデノシン5'-リン酸(AMP)を挙げることができる。

なお、上記において塩としては、いずれもナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩およびバリウム塩等のアルカリ土
20 類金属塩；アルギニンやリジン等の塩基性アミノ酸塩；アンモニウム塩やトリシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩及びトリイソプロパノールアミンなどの各種のアル
25 カノールアミン塩等を挙げることができる。好ましくはナトリウム塩などのアルカリ金属塩である。かかるアルカリ金属塩として、具体的にはアデノシンーリン酸一ナトリウム、及びアデノシンーリン酸二ナトリウムを例示することができる。

なお、これらのプリン系核酸関連物質は、本発明の細胞増殖用組成物中に1種単独で使用されてもよいし、また2種以上を任意に組み合わせて使用することも

できる。

これらのプリン系核酸関連物質は、細胞増殖用組成物中に少なくとも0.01重量%の割合で配合することができる。好ましくは少なくとも1重量%、より好ましくは3重量%である。細胞増殖用組成物中に配合するプリン系核酸関連物質の割合の上限は本発明の効果の点からは特に制限されるものではない。細胞増殖用組成物の用途によっても異なるが、他成分の配合や使用感等といった他の要因を考慮し、通常0.01～10重量%の範囲から適宜選択して調整することができる。好ましくは1～10重量%、さらに好ましくは3～6重量%である。

本発明で用いられるピリミジン系核酸関連物質としては、プリン系核酸関連物質と同様に、化粧料や外用の医薬品又は医薬部外品中に配合できるものを広く挙げるることができる。好ましくは水溶性若しくは親水性のものである。かかるピリミジン系核酸関連物質としては、具体的にはウラシル、ウリジン、ウリジンのリン酸エステル〔ウリジン一リン酸（ウリジン5'-リン酸、ウリジン3'-リン酸、ウリジン2'-リン酸）、ウリジン二リン酸、ウリジン三リン酸、ウリジン環状リン酸等〕、デオキシウリジン、デオキシウリジンのリン酸エステル〔5'-デオキシウリジン二リン酸（dUDP）、5'-デオキシウリジル酸（dUMP）等〕及びこれらの塩などのウラシル系核酸関連物質；シトシン、シチジン、シチジンのリン酸エステル（CMP）〔シチジン一リン酸（シチジン5'-リン酸、シチジン3'-リン酸、シチジン2'-リン酸）、シチジン三リン酸（CTP）、シチジン二リン酸（CDP）〕、デオキシシチジン、デオキシシチジンのリン酸エステル（5'-デオキシシチジン三リン酸（dCTP）、5'-デオキシシチジン二リン酸（dCDP）、5'-デオキシシチジル酸（dCMP）等）及びこれらの塩などのシトシン系核酸関連物質；チミン、チミジン、チミジンのリン酸エステル〔チミジル酸（dTMP）、チミジン二リン酸（dTDP）、チミジン三リン酸（dTTP）等〕、オロト酸、5'-オロトチジル酸、及びこれらの塩などのチミン系核酸関連物質を例示することができる。

なお、ここでピリミジン系核酸関連物質として、上記の各成分を含有するものであれば特にその純度や精製度を問うものではない。当該ピリミジン系核酸関連物質として、例えばアブラナ科植物（特に種子）またはマメ科植物の抽出液等の

上記成分を含有する植物抽出物を用いることもできる。

本発明において用いられるピリミジン系核酸関連物質としては、上記に掲げる
ウラシル系核酸関連物質を好適に例示することができる。好ましくは、ウリジン、
ウリジンのリン酸エステルまたはそれらの塩であり、より好ましくはウリジンの
5 リン酸エステルまたはそれらの塩である。ここでウリジンのリン酸エステルとし
ては、好適にはウリジン一リン酸、特にウリジン5'一リン酸(UMP)を挙げるこ
とができる。

また上記において塩としては、いずれもナトリウム塩やカリウム塩等のアルカ
リ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩及びバリウム塩等のアルカリ土類金属
10 塩；アルギニンやリジン等の塩基性アミノ酸塩；アンモニウム塩やトリシクロヘ
キシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩；モノエタノールアミン塩、ジエタノ
ールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、ジイ
ソプロパノールアミン塩及びトリイソプロパノールアミンなどの各種のアルカノ
ールアミン塩等を挙げることもできる。

15 これらの中で、好ましくはナトリウム塩などのアルカリ金属塩である。かかる
アルカリ金属塩として、具体的にはウリジン一リン酸一ナトリウム、及びウリジ
ン一リン酸二ナトリウムが例示される。

なお、これらのピリミジン系核酸関連物質は、本発明の細胞増殖用組成物中に
1 種単独で使用されてもよいし、また2種以上を任意に組み合わせて使用するこ
20 ともできる。

本発明の細胞増殖用組成物に配合されるピリミジン系核酸関連物質の割合は、
上記効果を奏する範囲であれば特に制限されず、例えば組成物中に含まれるプリ
ン系核酸関連物質1重量部に対してピリミジン系核酸関連物質が0.01～10
0重量部の割合となるような範囲から適宜選択することができる。好ましくは、
25 0.01～10重量部、より好ましくは0.01～1重量部である。

細胞増殖用組成物100重量%中のピリミジン系核酸関連物質の配合割合とし
ては、上記プリン系核酸関連物質との配合比を目安として、0.0001～50重
量%の範囲から適宜選択調整することができる。好ましくは0.0001～10重
量%、より好ましくは0.0001～1重量%の割合を例示することができる。

本発明の組成物は、前述するプリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を含有することにより、細胞、具体的には皮膚細胞、皮膚付属器（毛、脂腺、爪等）細胞、または粘膜細胞などの細胞の増殖を促進する作用を有する。このため、本発明の組成物は細胞増殖用組成物または細胞増殖促進用組成物として化粧料、外用医薬品、または外用医薬部外品などの外用剤として広く用いることができる。より具体的には、例えば抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、創傷治療を目的とする化粧料、外用医薬品、または外用医薬部外品として用いることができる。中でも、抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、美爪、創傷治療を目的とする各種外用剤として使用することが望ましい。特に、本発明の組成物は、抗シワ作用を効果的に発揮できるので、抗シワを目的とする各種外用剤として有用である。

本発明の組成物は、好ましくは、皮膚外用剤として使用することができる。なお、かかる皮膚外用剤には、養毛剤や育毛剤、または養毛や育毛に効果のあるシャンプー、リンス、ヘアローション（トニック、リキッドを含む）などの各種のヘア化粧料が含まれる。

本発明の組成物の形態は、皮膚や粘膜に適用可能なものであれば特に制限されず、水溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、及び水／油２層系などの任意の形態に調製することができる。具体的には、液剤、油剤、ローション、リニメント剤、乳液、懸濁液、クリーム、軟膏等を例示することができる。特に化粧料としては、ローション；エモリエント乳液、ミルキーローション、ナリシング乳液、クレンジング乳液等の乳液；エモリエントクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、メイクアップクリーム等のクリーム等を例示することができる。また、特に養毛剤や育毛剤等のヘア製品としては、トニック、ヘアクリーム、ヘアローション、エアゾール（噴霧剤）、ムース、シャンプー、リンス、リキッド等を例示することができる。

本発明の細胞増殖用組成物には、さらに本発明の効果を損なわない範囲内で、必要に応じて、化粧料や外用の医薬品・医薬部外品などの皮膚や粘膜に適用される外用組成物に配合される公知の各種成分を配合することができる。このような成分として、例えば、界面活性剤、色素（染料、顔料）、香料、防腐剤、殺菌剤（抗

菌剤)、増粘剤、酸化防止剤、金属封鎖剤、清涼化剤、防臭剤等の各種添加物の他、保湿剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、ビタミン類、植物エキス、皮膚収斂剤、抗炎症剤(消炎剤)、美白剤、細胞賦活剤、血管拡張剤、血行促進剤、及び皮膚機能亢進剤などを挙げることができる。また、前述する各種の形態に応じて、自体

5 公知の基剤や担体を使用することもできる。

上記成分として、例えば界面活性剤としては高級脂肪酸石けん、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルエーテルリン酸エステル塩、N-アシルアミノ酸塩、アシルN-メチルタウリン塩等のアニオン界面活性剤；塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ジアルキルジメチルアンモニウムなどのカチオン界面活性剤；アルキルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルアミドジメチルアミノ酢酸ベタイン、2-アルキル-N-カルボキシ-N-ヒドロキシイミダゾリニウムベタインなどの両性界面活性剤；ポリオキシエチレン型、多価アルコールエステル型、エチレンオキシド・プロピレンオキシドブロック共重合体などの非イオン界面活性剤等を挙げることができる。また

10 特に関心されることなく、高分子界面活性剤や天然界面活性剤に属する界面活性剤も使用することができる。

また防腐剤としてはパラオキシ安息香酸エチル、サリチル酸、及びソルビン酸等を例示することができる。増粘剤としてはキサンタンガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー等を例示することができる。

20 金属封鎖剤としてはエチレンジアミン四酢酸のナトリウム塩、リン酸、クエン酸等を例示することができる。

本発明の細胞増殖用組成物は、化粧品、外用医薬品、または外用医薬部外品として、皮膚や粘膜に直接塗布または噴霧して使用することができる。その使用割合は、使用者(ヒト)の年齢、性別、用途、患部の症状の程度等に応じて1回/

25 日から5又は6回/日の回数で皮膚に経皮的に投与される。本発明の細胞増殖用組成物の一回投与量は、制限されないが、例えば、投与される皮膚や粘膜の面積に対する該組成物の使用割合が0.5~10mg/cm²の範囲となるような量を目安として、適宜調整することができる。

前述するように、プリン系核酸関連物質にピリミジン系核酸関連物質を併用す

ることによって、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用を増強することができる。従って、更に本発明は、プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、細胞増殖用組成物の製造のための使用を提供する。

5 (2) プリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用の増強方法

本発明は、またプリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用を増強する方法を提供する。当該方法は、プリン系核酸関連物質にピリミジン系核酸関連物質を併用することによって実施することができる。

10 ここで用いられるプリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の種類としてはいずれも前述のものを挙げるることができる。プリン系核酸関連物質として好ましくはアデニン系核酸関連物質である。アデニン系核酸関連物質の中でも、好ましくはアデノシンのリン酸エステル、その代謝物およびこれらの塩であり、特に好ましくはアデノシンのリン酸エステル及びその塩である。ここでアデノシンのリン酸エステルとして、具体的にはアデノシンーリン酸、特にアデノシン5' ーリン酸(AMP)を挙げる
15 ことができる。またピリミジン系核酸関連物質として好ましくはウラシル系核酸関連物質である。ウラシル系核酸関連物質の中でも、好ましくはウリジン、ウリジンのリン酸エステルまたはそれらの塩であり、特に好ましくはウリジンのリン酸エステルまたはそれらの塩である。ここでウリジンのリン酸エステルとしては、具体的にはウリジンーリン酸、特にウリジン5' ーリン酸(UMP)を挙げる
20 ことができる。

プリン系核酸関連物質に対して使用されるピリミジン系核酸関連物質の割合としては、プリン系核酸関連物質1重量部に対して0.01~100重量部、好ましくは0.01~10重量部、より好ましくは0.01~1重量部である。

25 本発明の方法は、プリン系核酸関連物質を皮膚又は粘膜に適用するための組成物を調製するために使用される。具体的には、本発明の方法は、プリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用に基づいて、例えば抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、または創傷治療等の効果を奏する組成物を調製するために利用することができる。本発明の方法を使用して調製される上記各種効果を奏する組成物の中で、好ましくは抗老化、保湿、抗ア

クネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、美爪、または創傷治療等の効果を奏するものである。特に好ましくは、抗シワ効果を奏する組成物である。すなわち、本発明によれば、プリン系核酸関連物質にピリミジン系核酸関連物質を併用することにより、プリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用が増強され、上記効果に優れた組成物を調製することができる。

かかる組成物の調製には、通常0.01重量%以上、好ましくは1重量%以上、より好ましくは3重量%以上の割合でプリン系核酸関連物質を含む組成物に対して、ピリミジン系核酸関連物質を前述する重量比となるように配合することが好ましい。なお上記組成物中のプリン系核酸関連物質の含有量は、少なくとも上記の割合（下限）であれば特に制限されないが、好ましくは0.01～10重量%、より好ましくは1～10重量%、さらに好ましくは3～6重量%の割合を例示することができる。また、かかる組成物中に含まれるピリミジン系核酸関連物質の割合としては、前述するプリン系核酸関連物質に対する配合比を考慮しながら、0.0001～50重量%の範囲から適宜選択調整することができる。好ましくは0.0001～10重量%、より好ましくは0.0001～1重量%の割合を挙げることができる。

前述するように、プリン系核酸関連物質にピリミジン系核酸関連物質を併用することによって、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用を増強することができる。従って、更に本発明は、ピリミジン系核酸関連物質の、プリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用を増強するための使用を提供する。

(3) 細胞増殖の促進方法。

本発明は、また細胞増殖を促進する方法を提供する。当該方法は、プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質とを併用して、皮膚又は粘膜に適用することによって実施される。

ここで用いられるプリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の種類としてはいずれも前述のものを挙げることができる。プリン系核酸関連物質として好ましくはアデニン系核酸関連物質である。アデニン系核酸関連物質の中でも、好ましくはアデノシンのリン酸エステル、その代謝物およびこれらの塩であり、

特に好ましくはアデノシンのリン酸エステル及びその塩である。ここでアデノシンのリン酸エステルとして、具体的にはアデノシンーリン酸、特にアデノシン5'ーリン酸(AMP)を挙げることができる。またピリミジン系核酸関連物質として好ましくはウラシル系核酸関連物質である。ウラシル系核酸関連物質の中でも、
5 好ましくはウリジン、ウリジンのリン酸エステルまたはそれらの塩であり、特に好ましくはウリジンのリン酸エステルまたはそれらの塩である。ここでウリジンのリン酸エステルとしては、具体的にはウリジンーリン酸、特にウリジン5'ーリン酸(UMP)を挙げることができる。

プリン系核酸関連物質と併用されるピリミジン系核酸関連物質の割合としては、
10 プリン系核酸関連物質1重量部に対して0.01~100重量部、好ましくは0.01~10重量部、より好ましくは0.01~1重量部である。

本発明の方法において、プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用して、皮膚又は粘膜(以下、皮膚等という。)に適用する方法としては、プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質が、皮膚又は粘膜上で共存するように適用される限り、特に制限されない。例えば、プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質を含有する組成物を皮膚等に適用してもよく、またプリン系核酸関連物質又はこれを含有する組成物とピリミジン系核酸関連物質又はこれを含有する組成物を任意の順で逐次に皮膚等に適用してもよい。また、上記両物質を皮膚等へ適用するには、例えば上記両物質を皮膚等に塗布又は噴霧すれば
20 よい。

本発明の方法の好ましい実施態様として、プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質を含有する組成物を皮膚等に塗布又は噴霧する方法を挙げることができる。かかるプリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質を含有する組成物として、好ましくは上記(1)に記載の細胞増殖用組成物を使用する
25 ことができる。

本発明の方法によれば、プリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用を増強して、細胞増殖を促進することができる。従って、本発明の方法は、例えば抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、または創傷治療等の用途に使用することができる。上記用途の中で、好ましくは抗老

化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、美爪、または創傷治療である。特に、本発明の方法は、細胞増殖を促進することによって効果的に抗シワ作用を発揮させることができるので、抗シワの用途に有用である。

また、上記両物質を皮膚等に適用する頻度及び量については、特に制限されない。例えば、使用者（ヒト）の年齢、性別、用途、患部の症状の程度等に応じて、1回／日から5又は6回／日の頻度で上記両物質の適当量を適用することができる。具体的には、上記（1）に記載の細胞増殖用組成物を使用して本発明の方法を実施する場合であれば、例えば適用される皮膚等の面積に対する該組成物の適用割合が0.5～10mg/cm²の範囲となるような量を1回適用量の目安とすることができる。

前述するように、プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用することによって、細胞増殖を促進することができる。従って、更に本発明は、プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、細胞増殖を促進するための使用を提供する。そして更に、本発明は、プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、抗シワ作用を発揮させるための使用を提供する。

実施例

以下に実験例及び処方例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの例に何ら限定されるものではない。なお、以下の実験例及び処方例において、配合割合に関して「％」とは、特に断らない限り、重量％を意味するものである。

実験例1 in vitroにおける培養ヒトケラチノサイト増殖促進効果

初代培養ヒトケラチノサイト（クラボウ製）を10cmシャーレに培養し、サブコンフルエント状態で回収し凍結保存した。この細胞を用いて下記の実験を行った。

1. 凍結保存した細胞を HuMediaKG2 液体培地（クラボウ社製）に溶解し、500000cells/ml となるように細胞濃度を調整し、該細胞液を試験プレート（ウェル）に1wellあたり50μlずつの割合で注入して、2500cells/50μl/wellとした。

2. 一方、滅菌リン酸緩衝液を用いて各種濃度のアデノシン一リン酸二ナトリウム溶液及びウリジン一リン酸二ナトリウム溶液を調整し、フィルターろ過して滅

菌した。これに滅菌した HuMediaKG2 液体培地（クラボウ社製）を添加して、各種希釈系列の被験試料含有培地を調製した。

3. プレートウエルへの細胞注入から 6 時間後、ヒトケラチノサイトのウエル上への接着を確認し、各ウエルに上記で調製した各種希釈系列の被験試料含有培地（250 μ l）を添加して試験サンプル（合計 300 μ l）を調製し、これを 37℃、5% CO₂ の条件下で 2 日間培養した。なお、当該試験サンプルとして、上記 300 μ l 中に含まれるアデノシンーリン酸の濃度が 0、0.0001、0.001、0.01、0.1 及び 1 w/v% となるように調製したアデノシンーリン酸二ナトリウム溶液に、それぞれウリジンーリン酸二ナトリウムをウリジンーリン酸の濃度に換算して 0、0.000001 (1E-06)、0.00001 (1E-05)、0.0001、0.001、0.01 及び 0.1 w/v% となるように配合して調製した各種濃度の溶液を使用した。

4. 培養から 2 日後、WST-1 試薬（TaKaRa 製）を用いて、吸光度の上昇に基づいてヒトケラチノサイトの増殖を測定した。具体的には、上記で培養した各ウエル中の試験サンプル（300 μ l）から 200 μ l を除去して、残りの 100 μ l 中に WST-1 試薬を 10 μ l ずつ添加して、攪拌した後、37℃、5% CO₂ のインキュベーター中で 2 時間反応させた。反応後、マルチスキャンアセントを用いて測定波長 450nm、対照波長 690nm にて吸光度を測定し、吸光度から細胞の増殖の有無並びにその程度を評価した。なお、ブランクとして HuMediaKG2 液体培地（クラボウ社製）100 μ l に WST-1 試薬 10 μ l 添加したものをを用いた。

結果を図 1 に示す。図 1 は各ウリジンーリン酸二ナトリウム（UMP・2Na）濃度を横軸とし、各濃度における細胞数（縦軸）を、該ウリジンーリン酸二ナトリウムと併用するアデノシンーリン酸二ナトリウムの濃度（正確にはアデノシンーリン酸（AMP）濃度）毎に示したものである。なお、図 1 には細胞数（縦軸）として、それぞれアデノシンーリン酸二ナトリウムの配合系（0、0.0001、0.001、0.01、0.1、及び 1 w/v%）において、ウリジンーリン酸二ナトリウムを配合しない試験サンプルにおいて得られた細胞数を 1 とした場合の相対比（ratio of cont.）として示す。

図 1 から、プリン系核酸関連物質であるアデノシンーリン酸二ナトリウムにピリミジン系核酸関連物質であるウリジンーリン酸二ナトリウムを配合することに

よって、アデノシンーリン酸二ナトリウムの細胞増殖作用が増強し、促進されることが示された。

処方例1 化粧水 (pH 6.5)

5	アデノシンーリン酸二ナトリウム	3.0 (%)
	ウリジンーリン酸二ナトリウム	0.1
	ポリオキシエチレン(E.O.60)硬化ヒマシ油	0.7
	エタノール	5.0
	グリセリン	2.0
10	防腐剤	0.2
	香料	適量
	pH調整剤	適量
	精製水	残余
	合計	100.0 %

15

処方例2 乳液 (pH 6.5)

	アデノシンーリン酸二ナトリウム	1.5 (%)
	ウリジンーリン酸二ナトリウム	0.01
	カルボキシビニルポリマー	0.3
20	モノミリスチン酸デカグリセリン	2.0
	スクワラン	5.0
	エタノール	1.0
	グリセリン	6.0
	防腐剤	0.2
25	pH調整剤	適量
	精製水	残余
	合計	100.0 %

処方例3 養毛剤

	アデノシンーリン酸二ナトリウム	10.0 (%)
	ウリジンーリン酸二ナトリウム	1.0
	サリチル酸	0.1
	エタノール	20.0
5	グリセリン	2.0
	防腐剤	0.2
	香料	適量
	精製水	残余
	合計	100.0 %

10

産業上の利用可能性

本発明の細胞増殖用組成物によれば、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用がピリミジン系核酸関連物質によって増強されているので、抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、または創傷治療等の効果に有効な化粧品、または皮膚外用剤（医薬品、医薬部外品）として有用である。

また、本発明のプリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用の増強方法によれば、プリン系核酸関連物質が有する細胞増殖促進作用をピリミジン系核酸関連物質を併用することで増強することができる。従って、該方法によれば、少量のプリン系核酸関連物質で優れた細胞増殖促進作用を有し、抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、または創傷治療等の効果が優れている組成物を調製することが可能となる。

更に、本発明の細胞増殖の促進方法によれば、効果的に細胞増殖を促進することができるので、抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗シワ、抗たるみ、抗くすみ、育毛、抗フケ、美爪、または創傷治療等の作用を皮膚や粘膜に付与することが可能となる。

請求の範囲

1. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を含有することを特徴とする細胞増殖用組成物。
- 5 2. プリン系核酸関連物質がアデニン系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも1種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも1種である請求項1に記載の細胞増殖用組成物。
- 10 3. プリン系核酸関連物質がアデノシンーリン酸またはその塩であり、ピリミジン系核酸関連物質がウリジンーリン酸またはその塩である請求項1に記載の細胞増殖用組成物。
4. プリン系核酸関連物質を総量で少なくとも0.01重量%の割合で含有する請求項1に記載の細胞増殖用組成物。
- 15 5. プリン系核酸関連物質を総量で0.01～10重量%の割合で含有する請求項1に記載の細胞増殖用組成物。
- 20 6. 組成物中のプリン系核酸関連物質1重量部に対してピリミジン系核酸関連物質を総量で0.01～100重量部の割合で含有する請求項1に記載の細胞増殖用組成物。
7. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、抗フケ、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるものである、請求項1に記載の細胞増殖用組成物。
- 25 8. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるもので

ある、請求項 1 に記載の細胞増殖用組成物。

9. 抗シワの用途に使用されるものである、請求項 1 に記載の細胞増殖用組成物。

5

10. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用することを特徴とするプリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作用の増強方法。

11. プリン系核酸関連物質がアデニン系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種である請求項 10 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

12. プリン系核酸関連物質が、アデニン、アデノシン、アデノシンのリン酸エステル、ヒポキサンチン、イノシン、イノシン酸、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル、ウリジン、ウリジンのリン酸エステル、デオキシウリジン、デオキシウリジンのリン酸エステル、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種である請求項 10 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

20

13. プリン系核酸関連物質がアデノシンーリン酸またはその塩であり、ピリミジン系核酸関連物質がウリジンーリン酸またはその塩である請求項 10 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

14. プリン系核酸関連物質 1 重量部に対してピリミジン系核酸関連物質を総量で 0.01～100 重量部の割合で併用する請求項 10 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

15. プリン系核酸関連物質を含有する組成物にピリミジン系核酸関連物質を

配合することを特徴とする請求項 10 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

16. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で少なくとも 0.01 重量%の割合で含有するものである請求項 15 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

5

17. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で 0.01 ~ 10 重量%の割合で含有するものである請求項 15 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

18. 組成物が皮膚または粘膜に適用される外用組成物である請求項 15 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

10

19. 組成物が抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、抗フケ、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるものである請求項 15 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

15

20. 組成物が抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途に使用されるものである請求項 15 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

21. 組成物が抗シワの用途に使用されるものである請求項 15 に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

20

22. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を併用して、皮膚または粘膜に適用することを特徴とする、細胞増殖を促進する方法。

25

23. プリン系核酸関連物質がアデニン系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル系核酸関連物質よりなる群から選択される少なくとも 1 種である、請求項 22 に記載の細胞増殖を促進する方法。

24. プリン系核酸関連物質が、アデニン、アデノシン、アデノシンのリン酸
エステル、ヒポキサンチン、イノシン、イノシン酸、及びこれらの塩よりなる群
から選択される少なくとも1種であり、ピリミジン系核酸関連物質がウラシル、
5 ウリジン、ウリジンのリン酸エステル、デオキシウリジン、デオキシウリジンの
リン酸エステル、及びこれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種であ
る、請求項22に記載の細胞増殖を促進する方法。

25. プリン系核酸関連物質がアデノシンーリン酸またはその塩であり、ピリ
10 ミジン系核酸関連物質がウリジンーリン酸またはその塩である、請求項22に記
載の細胞増殖を促進する方法。

26. プリン系核酸関連物質1重量部に対してピリミジン系核酸関連物質を総
量で0.01～100重量部の割合で併用する、請求項22に記載の細胞増殖を促
15 進する方法。

27. プリン系核酸関連物質とピリミジン系核酸関連物質を含有する組成物を
皮膚または粘膜に適用する、請求項22に記載の細胞増殖を促進する方法。

20 28. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で少なくとも0.01重量%の割
合で含有するものである、請求項27に記載の細胞増殖促進作用の増強方法。

29. 組成物がプリン系核酸関連物質を総量で0.01～10重量%の割合で
含有するものである、請求項27に記載の細胞増殖を促進する方法。

25

30. 組成物が皮膚または粘膜に適用される外用組成物である、請求項27に
記載の細胞増殖を促進する方法。

31. 組成物が化粧品、外用医薬部外品または外用医薬品である、請求項27

に記載の細胞増殖を促進する方法。

32. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、
抗フケ、美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途で適用さ
5 れる、請求項22に記載の細胞増殖を促進する方法。

33. 抗老化、保湿、抗アクネ、美白、抗たるみ、抗くすみ、抗シワ、育毛、
美爪、及び創傷治療よりなる群から選択されるいずれかの用途で適用される、請
10 求項22に記載の細胞増殖を促進する方法。

34. 抗シワの用途で適用される、請求項22に記載の細胞増殖を促進する方
法。

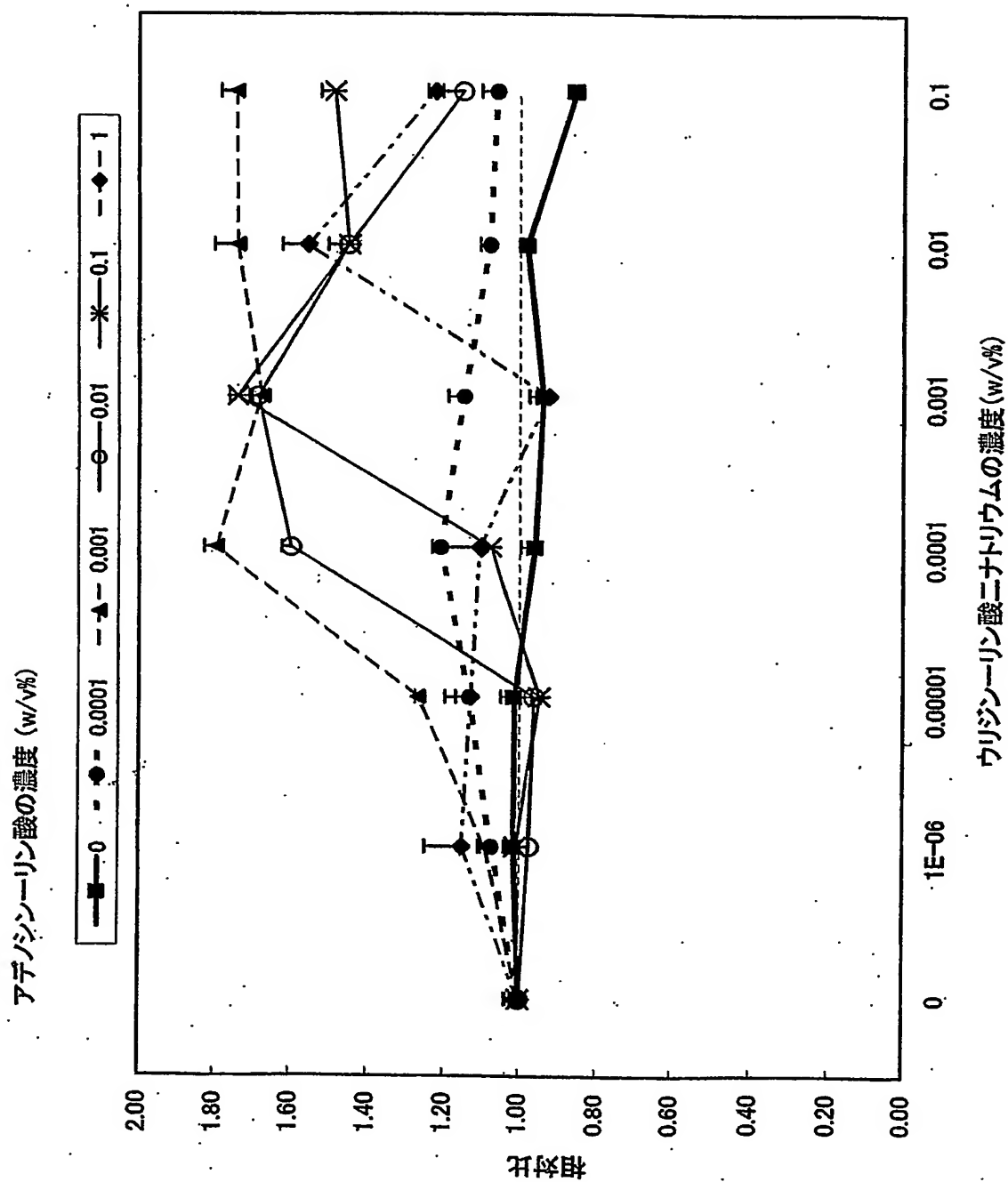
35. プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、細胞増殖用組
15 成物の製造のための使用。

36. ピリミジン系核酸関連物質の、プリン系核酸関連物質の細胞増殖促進作
用を増強するための使用。

20 37. プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、細胞増殖を促
進するための使用。

38. プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質の、抗シワ作用を
25 発揮させるための使用。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K7/00, 7/04, 7/06, 7/48, A61K31/7072, 31/7076,
A61P17/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K7/00-50, A61K31/7072, 31/7076

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), JOIS (JICST)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/32429 A2 (The University of Liverpool), 30 July, 1998 (30.07.98), Full text & AU 9856747 A1	1-9, 21, 34-35, 38
X A	EP 360882 A1 (Crinos Industria Farmacobiologica S.p.A.), 04 April, 1990 (04.04.90), Full text & JP 1-128913 A & CA 1329136 A & US 5182269 A	1-2, 4-8, 35 3, 9, 21, 34, 38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 July, 2003 (07.07.03)

Date of mailing of the international search report
22 July, 2003 (22.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04247

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-20, 22-33, 36-37

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

So long as the composition according to the present application is applied to the treatment of wounds, claims 22 to 33 pertain to "methods for treatment of the human body by therapy" (under Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT). The inventions as set forth in (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

claims 10 to 20 and 36 to 37 are not specified as a manufacture process and, therefore, involve diagnostic methods too. Thus, the above reason also applies to these claims.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/00, 7/04, 7/06, 7/48,
A61K31/7072, 31/7076, A61P17/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/00-50, A61K31/7072, 31/7076

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), JOIS (JICST)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/32429 A2 (The University of Liverpool) 1998. 07. 30 文献全体 &AU 9856747 A1	1-9, 21, 34-35, 38
X A	EP 360882 A1 (Crinos Industria Farmacobiologica S.p.A.) 1990. 04. 04 文献全体 &JP 1-128913 A &CA 1329136 A &US 5182269 A	1-2, 4-8, 35 3, 9, 21, 34, 38

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 07. 03

国際調査報告の発送日

22.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 裕美



4C 9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3402

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10-20, 22-33, 36-37 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
この出願に係る組成物が創傷治療に適用される限り、請求項 2 2 - 3 3 は「治療による人体の処置方法」に該当する。(特許協力条約に基づく規則 3 9 . 1 (i v))
また、請求項 1 0 - 2 0、3 6 - 3 7 に係る発明は製造方法と特定されておらず、したがってこれらは治療方法をも包含するため、上述の理由が適用される。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。